

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-169577

(43)Date of publication of application : 20.06.2000

(51)Int.Cl.

C08G 73/10

(21)Application number : 10-348851

(71)Applicant : MITSUI CHEMICALS INC

(22)Date of filing : 08.12.1998

(72)Inventor : KATO TOSHIO
SUKEGAWA MAKOTO
IRISATO YOSHIHIRO
TAMAYA HIROAKI

(54) MANUFACTURE OF POLYSUCCINIMIDE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a polysuccinimide of high quality within a short time in high purity by thermally polymerizing aspartic acid in the presence of a hydrochloric acid aqueous solution and/or a hydrogen chloride gas.

SOLUTION: This high-molecular-weight polysuccinimide is obtained by adding, to aspartic acid, a hydrochloric acid aqueous solution having a concentration of 35% and/or a hydrogen chloride gas used an acid catalyst in an amount of 0.1 to 0.95 equivalents relative to the aspartic acid, and heating for polycondensation reaction at a normal pressure or under a reduced pressure of 600 to 1 mmHg in a stream of nitrogen at 120 to 220° C for 5 to 20 hours. Where the hydrochloric acid aqueous solution is used for the polycondensation reaction, aspartic acid is introduced into the hydrochloric acid aqueous solution and reacted. On the other hand, where a hydrogen chloride gas is used, aspartic acid is introduced into an organic solvent and/or water, after which a predetermined amount of a hydrogen chloride gas is absorbed therein for the reaction. Examples of the solvent employed for the absorption upon use of the hydrogen chloride gas include alcohols such as methanol and the like, aromatic hydrocarbons such as toluene and the like, aromatic halogenated hydrocarbons such as dichlorobenzene and the like, acetic esters such as ethyl acetate and the like, and the like.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-169577

(P2000-169577A)

(43) 公開日 平成12年6月20日 (2000.6.20)

(51) Int.Cl.

識別記号

F I

テーマコード(参考)

C 0 8 G 73/10

C 0 8 G 73/10

4 J 0 4 3

審査請求 未請求 請求項の数6 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平10-348851

(22) 出願日 平成10年12月8日 (1998.12.8)

(71) 出願人 000005887

三井化学株式会社

東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

(72) 発明者 加藤 敏雄

神奈川県横浜市栄区笠間町1190番地 三井
化学株式会社内

(72) 発明者 助川 誠

神奈川県横浜市栄区笠間町1190番地 三井
化学株式会社内

(74) 代理人 100100893

弁理士 渡辺 勝 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ポリこはく酸イミドの製造方法

(57) 【要約】

【課題】 酸が実質的に夾雑していない、品質の良好なポリこはく酸イミドを製造するための簡易で生産性の高い製造方法の提供。

【解決手段】 アスパラギン酸を塩酸水溶液、及び／又は塩酸ガスの存在下で、加熱重縮合させて、ポリこはく酸イミドを製造する方法において、アスパラギン酸の使用量を基準として、0.1～0.90モル%使用することを特徴とするポリこはく酸イミドの製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アスパラギン酸を塩酸水溶液、及び／又は塩酸ガスの存在下に加熱重縮合することを特徴とするポリこはく酸イミドの製造方法。

【請求項2】 塩酸の使用量が、アスパラギン酸1当量に対して、0.1～0.90当量の範囲である請求項1記載のポリこはく酸イミドの製造方法。

【請求項3】 加熱重縮合温度が120～220℃の範囲である請求項1乃至2記載のポリこはく酸イミドの製造方法。

【請求項4】 加熱重縮合温度が140～200℃である請求項3記載のポリこはく酸イミドの製造方法。

【請求項5】 重合が溶媒の不存在下で行う請求項1～4記載のポリこはく酸イミドの製造方法。

【請求項6】 請求項1～5記載の方法で得られたポリこはく酸イミドを粒状状態で回収する工程（回収工程）を含んで構成されるポリこはく酸イミド粉末の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬品、化粧品、香粧品等の中間体として有用なポリこはく酸イミドの製造方法に関する。より具体的には、アスパラギン酸を塩酸水溶液、及び／又は塩酸ガスの存在下に加熱重縮合して、ポリこはく酸イミドを得る製造方法に関する。さらに本発明はポリこはく酸イミドを粉末の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】【技術的背景】一般に、ポリアミノ酸類はタンパク質のモデル化合物として、医学、生化学の分野で頻繁に用いられる。ポリこはく酸イミドは、環境に適合する水溶性ポリマーとして有用であるポリアスパラギン酸合成の前駆体でもある。また、特公昭48-20638号公報には、ポリこはく酸イミドを中間体として、薬学的に有用なポリ（アスパラギン酸）-ヒドロキシアルキルアミドを合成する技術が開示されている。

【0003】【固相重縮合】アスパラギン酸を固相重縮合してポリこはく酸イミドを得る方法としては、アスパラギン酸を加熱重縮合する方法。アスパラギン酸を酸触媒の存在下に加熱重縮合する方法が数多くの文献及び特許に記載されている。

【0004】＜無触媒／加熱重縮合＞無触媒で加熱重縮合することによりポリこはく酸イミドを得る従来の技術の具体例としては、以下の1～2を挙げることができる。

【0005】1. J. Amer. Chem. Soc., 80巻, 3361号（1958年）J. Amer. Chem. Soc., 80巻, 3361号（1958年）に、アスパラギン酸を原料として200℃で2～3時間加熱縮合する技術が開示されている。しかしなが

ら、この技術により得られるポリこはく酸イミドの分子量は約1000であり極めて低い。

【0006】2 特開平6-206937号

特開平6-206937号には、回転棚板乾燥装置を使用し、アスパラギン酸を110～300℃に加熱してポリこはく酸イミドを連続的に得る技術が開示されている。

【0007】＜酸触媒の存在下での加熱重縮合＞触媒存在下で加熱重縮合することによりポリこはく酸イミドを得る従来の技術の具体例としては、以下の1～6を挙げることができる。しかしながら、これらの従来の技術によったのでは、工程が煩雑であり、しかも高い分子量を有するポリこはく酸イミドを得ることは困難であった。

【0008】1 特公昭48-20638号

特公昭48-20638号には、原料としてDL-アスパラギン酸50gを、酸触媒として58%りん酸15mlとを混合し、その混合物を回転蒸発器で真空下に180℃、4時間加熱重縮合する技術が開示されている。

【0009】2 特開平7-216084号

特開平7-216084号には、酸触媒（燐及び硫黄を含む酸素酸、1つ又はそれ以上の酸性水素を含む有機塩又は無機塩）を用いて均一に混合し、加熱処理した後、これを粉砕して加熱重縮合する技術が開示されている。

【0010】3 特開平8-231710号

特開平8-231710号には、酸触媒（りん酸、五酸化りん又はポリりん酸）の使用量を、アスパラギン酸に対して、40モル%以下に低減させることにより、加熱重縮合時の泡立ち及び凝固を防止する技術が開示されている。

【0011】4 特開平8-239468号

特開平8-239468号には、酸触媒（りん酸）の使用量をアスパラギン酸1当量に対して0.01～0.3当量まで減少させて製造する技術が開示されている。

【0012】5 特開平9-31197号

特開平9-31197号には、連続押出混練機を使用し、酸触媒（鉱酸類、りん酸類、有機酸類）の使用量を低減させることにより、加熱重縮合時の固化を防止する技術が開示されている。

【0013】6 特開平7-196796号

特開平7-196796号には、酸系触媒／アミノ酸のモル比として少なくとも0.001の割合で存在する下で加熱重縮合することにより、ポリマーが塊状状態になるのを防止し、反応媒体が粉砕され易い形で製造する技術が開示されている。

【0014】これら、酸触媒の存在下に加熱重縮合することによりポリこはく酸イミドを得る従来の技術は、酸触媒としては主にりん酸類が用いられている。

【0015】例えば、特開平7-216084号、特開平8-239468号、特開平9-31197号にも、鉱酸類として塩酸が明記されている。しかしながら、実

施例等の記載もなく、むしろ高収率及び高分子量のポリマーが得られる点でりん酸が好ましいと記載されている。

【0016】一方、特開平7-196796号には、アスパラギン酸の塩酸塩を用いた実施例が記載されている。具体的には、

1. L-アスパラギン酸の塩酸塩を回転式蒸発器フラスコ中で、窒素雰囲気下に240℃に加熱する方法。
2. L-アスパラギン酸とアスパラギン酸の塩酸塩を1:1の割合で混合した後、デカリン溶剤中で200℃に加熱する方法。

【0017】触媒として、縮合りん酸等の代わりに塩酸塩を使用する利点は、反応中に塩酸が解離して塩酸ガスとして系外へ除去されるため、ポリマー中への酸分の残留が少ない点で有利な方法と言えた。

【0018】しかしながら、1.の方法で得られるポリコはく酸イミドの分子量が低いことは、アスパラギン酸のアミノ基に対して当モルの塩酸で保護しているためと考えられる。それは、アスパラギン酸の塩酸塩がアスパラギン酸無水物の塩酸塩を経た後、塩酸の解離が固相重縮合反応では遅くなる傾向にある。その原因としては、粉体状態ではポリマーの内部にまで熱が十分に伝わらなくなり、未反応のアスパラギン酸無水物の塩酸塩が残存し易くなるためと考えられる。

【0019】2.の方法においてもポリコはく酸イミドの分子量が低いことは、本発明者らの知見によれば、反応系に有機溶剤としてデカリンを用いているものの、デカリンはポリマーを溶解させる溶剤でないことから1と同様な結果になったためと考えられる。また、原料のアスパラギン酸を一度塩酸等で処理して塩形成させる必要があることから工程が煩雑になりやすい。

【0020】

【発明が解決しようとする課題】本発明が解決しようとする課題は、触媒として塩酸類の使用量を好適に用いることにより、短時間で、純度も高く、品質の良好なポリコはく酸イミドを高い生産性で製造する方法を提供すること、及びポリコはく酸イミドを粉末化しやすいポリマーを得ることを課題とする。

【0021】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記従来の技術における問題点に鑑み、品質の良好なポリコはく酸イミドを効率良く得るために検討した結果、アスパラギン酸を酸触媒の存在下に加熱重縮合することにより、短時間に純度の高いポリコはく酸イミドが得られるという知見を見出し、本発明を完成するに至った。

【0022】即ち、本発明は、以下に挙げる製造方法である。アスパラギン酸を特定量の塩酸類の存在下で加熱重縮合することを特徴とするポリコはく酸イミドの製造方法である。

【0023】本発明の方法は重合が溶媒の不存在下で行

うポリコはく酸イミドの製造方法である。

【0024】また、本発明は上記方法で得られたポリコはく酸イミドを粒状状態で回収する工程（回収工程）を含んで構成されるポリコはく酸イミド粉末の製造方法である。

【0025】

【発明の実施の形態】以下、本発明の好適な態様について説明する。本発明においては、原料としてアスパラギン酸を用いる。このアスパラギン酸は、L体、D体、DL体のいずれでも良い。

【0026】本発明において、酸触媒としては塩酸水溶液（通常は35%塩酸水）、又は塩酸ガスが用いられる。その使用量は、アスパラギン酸に対して塩酸として0.1当量～0.95当量の範囲で使用するが好ましい。さらに好ましくは、0.2当量～0.4当量の範囲で使用される。この使用量が0.1当量以下であると、原料のアスパラギン酸が残存するため、高分子量のポリコはく酸イミドが得られない。また、0.90当量を越えると塩酸の解離が遅くなりアスパラギン酸無水物の塩酸塩が残存し、分子量の低下を招く。

【0027】上記範囲の塩酸類を用いて得られるポリコはく酸イミドは高分子量でしかも容易に粉末化できる特徴を有している。

【0028】本発明において、原料のアスパラギン酸に塩酸触媒を担持させて使用される。担持する方法としては、分散でも均一系でも良く、通常は塩酸水溶液中にアスパラギン酸を挿入して実施される。また、塩酸ガスを用いる場合は、水又は有機溶剤中にアスパラギン酸を挿入した後、所定量の塩酸ガスを吸収させてもよいし、水又は有機溶剤に塩酸ガスを吸収させた後、アスパラギン酸を挿入してもよいし、また水と混合する含水有機溶剤を用いる場合も同様な操作で行うことができる。

【0029】本発明において、塩酸ガスを用いる際に吸収させる有機溶剤は、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、イソブチルアルコール、ペンチルアルコール等のアルコール類；メシチレン、ナフタレン、ジエチルベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素；ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼン等の芳香族ハロゲン化炭化水素；フェネトール、ジフェニルエーテル等の芳香族エーテル類；酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル等の酢酸エステル類が好適に使用される。この使用量は、アスパラギン酸に対して0.5重量部～8重量部の範囲で使用するが好ましい。この使用量が8重量部以下であると有機溶剤を回収する上で好ましく、同時に経済的にも有利である。

【0030】本発明における加熱重縮合反応温度は、通常120～220℃の範囲で、好ましくは140～200℃の範囲で、反応時間は5～20時間の範囲で行うことによって高分子量のポリマーが得られる。

【0031】反応温度が120℃未満では、反応がほと

んど進行せず原料のアスパラギン酸が残る。また、220℃を超えるとポリマーが一部分解して着色し、ポリマーの品質低下をまねくおそれがある。

【0032】本発明の反応は常圧または減圧下で実施することができる。常圧下で行う場合、窒素気流下で所定の温度まで昇温後、窒素気流下で加熱重縮合を行うことができる。一方、減圧下で実施する場合、減圧度は600～1mmHgの圧力範囲が好ましい。

【0033】熔融重縮合が、600～1mmHgの圧力範囲において、少なくとも2段階で階段状（ステップワイズ）に行なわれる場合は、第1段階が、300～600mmHgの圧力範囲であって、第2段階が、5～15mmHgの圧力範囲であることが好ましい。

【0034】減圧下にあることによって、熔融ペースト状物が発泡し、ハルツ状になることによって高分子量のポリマーが容易に製造され、しかもポリマーが後で粉体として単離し易くなることである。

【0035】本発明の重縮合に使用できる反応機器としては、通常の攪拌機、混練機が使用できるが、好ましくは反応壁面を掻き取るように混合する装置が好ましい。具体的には、パドルドライヤー、卓上型ニーダ、ブレンダーが挙げられる。

【0036】本発明の加熱重縮合に使用できる反応機器としては、通常の攪拌機、混練機が使用できる。具体的には、卓上型ニーダ、ブレンダーが挙げられる。

【0037】本発明の方法では熔融状態及びまたは熔融ペースト状態を経て重合する。熔融ペースト状とは熔融状態で濁りのある状態をいう。

【0038】本発明の方法で得られた縮合物は内部に気

	元素分析値 (%) (C ₄ H ₃ NO ₂ として計算した)		
	C	H	N
計算値	49.49	3.12	14.43
分析値	49.46	3.11	14.42

【0043】【実施例2】攪拌装置を備えた反応器にイソプロピルアルコール（IPA）133.1gとイオン水166.4gを装入した。25～30℃でこの混合溶液に塩酸ガス18.2g（0.5モル）を吸収させた後、同温度で攪拌下にL-Asp133.1g（1.0モル）を装入し、90℃まで昇温し、含水IPAを留去した。その後、減圧度を20～30mmHgに調整し、180℃まで昇温した後、180～185℃で6時間反応させた。

【0044】反応後、反応生成物をミキサーで粉末化し、得られた淡黄色のポリマー粉体をメタノール266.2gに排出し、25～30℃で1時間スラッジングした後、濾過、濾塊はメタノール133.1gで洗浄した後、乾燥した。

収量 97.0g 粗収率 99.9%

重量平均分子量（MW） 3.4万

【実施例3】攪拌装置を備えた反応容器に、10%塩酸

泡を有し高分子であっても極めて粉末になり易い特徴を有している。例えば粉碎機、ミキサーなどで極めて容易に粉末になるので、得られた粉末ポリマーは極めて取扱いが容易となり、例えば洗浄による酸の除去等が容易である。

【0039】また、縮合物またはその中間体を加熱された装置でスプレー乾燥、脱水して粉末状として、必要によりそれからさらに脱水して高分子化することもできる。この際、例えば流動床反応装置等も使用できる。また、反応と同時に直接粉末化できるような反応機、例えばパドルドライヤー等を用いてもよい。

【0040】

【実施例】以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

【0041】【実施例1】攪拌装置を備えた反応容器に、35%塩酸52.0g（0.5モル）を装入した後、アスパラギン酸（L-Asp）133.1g（1.0モル）を装入して塩酸をアスパラギン酸に担持した。上記担持物を160mmHg減圧下に150℃まで昇温し、150～155℃で2時間攪拌した後、190℃に昇温し、190～195℃で2時間反応させた。反応後、25～30℃で常圧にした後、淡黄色のポリマーを乳鉢で粉末にし、この粉体を水266.2gに排出後、濾過、濾塊はイオン水66.6gで洗浄した後、乾燥した。収量は97.0g、収率は99.9%、重量平均分子量（MW）は3.0万であった。なお、Mwはポリスチレンを標準としてGPCにより測定した。

【0042】単離したポリコはく酸イミドの元素分析値結果は、下記の通りであった

溶液109.4g（0.3モル）を装入した後、攪拌下に25～30℃でL-Asp133.1g（1.0モル）を挿入した。300mmHg減圧下、150℃まで昇温し、150～155℃で2時間反応させた。減圧度を15mmHgに調整した後、180℃に昇温し、180～185℃で5時間反応させた。反応生成物を乳鉢で粉末化し、得られたポリマー粉体をイオン水97.1gに排出し、25～30℃で1時間スラッジングした後、濾過、濾塊はイオン水133.1gでpH6～7まで洗浄した後、乾燥した。

収量 96.1g 粗収率 98.9%

重量平均分子量（MW） 2.7万。

【0045】【実施例4】攪拌装置を備えた反応容器に、35%塩酸72.9g（0.7モル）を装入した後、L-Asp133.1g（1.0モル）を装入した。25～30℃で1時間攪拌した後、160mmHg減圧下に150℃まで昇温し、150～155℃で2時

間攪拌した後、190℃に昇温し、190～195℃で2時間反応させた。反応後、25～30℃で常圧に戻した後、反応物を乳鉢で粉末化し、得られた淡黄色のポリマー粉体を水97.1gに排出後、濾過、濾塊はイオン水66.6gで洗浄した後、乾燥した。収量は97.0g、収率は99.9%、重量平均分子量(MW)は3.0万であった。

【0046】〔実施例5〕攪拌装置を備えた反応容器に、L-Asp 39.9g (0.3モル)を装入した後、攪拌下に35%塩酸4g (0.038モル)を挿入した。25～30℃で1時間攪拌した。攪拌を停止した後、窒素気流下に200℃まで昇温し205～210で3時間加熱重縮合させた後、ハルツ状の反応物をゆっくり攪拌して粉碎した後、さらに220℃まで昇温し、220～225℃2時間加熱重縮合させた。反応後、25～30℃で常圧に戻した後、淡黄色のポリマー粉体を水290gに排出後、濾過、濾塊はイオン水79.86gで洗浄した後、乾燥した。収量は29.0g、収率は99.6%、重量平均分子量(MW)は2.5万であった。

【0047】比較例1

攪拌装置を備えた反応容器にL-アスパラギン酸13.

3g (0.1モル)を装入した後、窒素気流下に195～200℃で5時間反応させて、茶色の粉末を得た。

収量 12.8g 粗収率 121.5%

主として原料のアスパラギン酸であった。

【0048】比較例2

攪拌装置を備えた反応容器にアスパラギン酸の塩酸塩17.0g (1.0モル)を装入した後、窒素気流下に190℃まで昇温し、190～195℃で8時間反応させて黄色粉末を得た。

収量 9.8g 粗収率 100.9%

重量平均分子量(MW) 1.0万

比較例3

1Lナス型フラスコにL-Asp 133.1gと85%りん酸13.3g (0.10倍量/L-Asp)とIPA 120gを装入した後、回転蒸発器(ロータリー・エバポレーター)に取り付けた。40mmHg減圧下、60℃まで昇温して同温度で含水IPA 121gを回収した。回転下に180℃まで2時間要して昇温した後、さらに180～190℃で2時間反応させた。反応後、ポリマーの一部を取り、GPC分析を行った結果、重量平均分子量(MW) 2.0万のポリコはく酸イミドであった。

フロントページの続き

(72)発明者 入里 義広

神奈川県横浜市栄区笠間町1190番地 三井
化学株式会社内

(72)発明者 玉谷 弘明

神奈川県横浜市栄区笠間町1190番地 三井
化学株式会社内

Fターム(参考) 4J043 PA02 QB06 RA34 SA05 SB01

TA12 TB01 XA03 XA08 XB13

XB27 XB34 YA25 ZB60